



TITLE:

徐放型LH-RH analogue, ICI 118630 (Zoladex)による前立腺癌内分泌療法

AUTHOR(S):

宇佐美, 道之; 古武, 敏彦; 松田, 稔; 岡島, 英五郎; 長船, 匡男; 赤座, 英之; 岩動, 孝一郎; ... 宮崎, 重; 小川, 暢也; 園田, 孝夫

CITATION:

宇佐美, 道之 ...[et al]. 徐放型LH-RH analogue, ICI 118630 (Zoladex)による前立腺癌内分泌療法. 泌尿器科紀要 1988, 34(2): 369-382

ISSUE DATE:

1988-02

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/119448>

RIGHT:

徐放型 LH-RH analogue, ICI 118630 (Zoladex®) による前立腺癌内分泌療法

Zoladex® 共同研究グループ (代表: 園田孝夫教授)

宇佐美道之²⁾, 古武 敏彦²⁾, 松田 稔¹⁾, 岡島英五郎³⁾
長船 匡男⁴⁾, 赤座 英之⁵⁾, 岩動孝一郎⁵⁾, 新島 端夫⁵⁾
阿曾 佳郎⁶⁾, 荒木 徹⁷⁾, 板谷 宏彬⁸⁾, 大井 好忠⁹⁾
大川 順正¹⁰⁾, 大森 弘之¹¹⁾, 小幡 浩司¹²⁾, 片山 喬¹³⁾
守殿 貞夫¹⁴⁾, 熊澤 浄一¹⁵⁾, 小磯 謙吉¹⁶⁾, 小柳 知彦¹⁷⁾
斎藤 泰¹⁸⁾, 坂田安之輔¹⁹⁾, 酒徳治三郎²⁰⁾, 新谷 浩²¹⁾
竹内 正文²²⁾, 中神 義三²³⁾, 難波 克一²⁴⁾, 林田 重昭²⁵⁾
久住 治男²⁶⁾, 町田 豊平²⁷⁾, 宮崎 重²⁸⁾, 小川 暢也²⁹⁾
園田 孝夫¹⁾

ENDOCRINE THERAPY FOR PROSTATIC CARCINOMA WITH SLOW RELEASE (DEPOT) FORMULATION OF THE LH-RH ANALOGUE ICI 118630 (ZOLADEx®)

Michiyuki USAMI²⁾, Toshihiko KOTAKE²⁾, Minoru MATSUDA¹⁾, Eigoro OKAJIMA³⁾,
Masao OSAFUNE⁴⁾, Hideyuki AKAZA⁵⁾, Kouichiro ISURUGI⁵⁾,
Tadao NIJIMA⁵⁾, Yoshio Aso⁶⁾, Tohru ARAKI⁷⁾, Hiroaki ITATANI⁸⁾,
Yoshitada OHI³⁾, Tadashi OHKAWA¹⁰⁾, Hiroyuki OHMORI¹¹⁾,
Koji OBATA¹²⁾, Takashi KATAYAMA¹³⁾, Sadao KAMIDONO¹⁴⁾,
Joichi KUMAZAWA¹⁵⁾, Kenkichi KOISO¹⁶⁾, Tomohiko KOYANAGI¹⁷⁾,
Yutaka SAITO¹⁸⁾, Yasunosuke SAKATA¹⁹⁾, Jisaburo SAKATOKU²⁰⁾,
Hiroshi SHINTANI²¹⁾, Masafumi TAKEUCHI²²⁾, Yoshizo NAKAGAMI²³⁾,
Katsuichi NANBA²⁴⁾, Shigeaki HAYASHIDA²⁵⁾, Haruo HISAZUMI²⁶⁾,
Toyohei MACHIDA²⁷⁾, Shigeru MIYAZAKI²⁸⁾,
Nobuya OGAWA²⁹⁾ and Takao SONODA¹⁾.

From the Zoladex Multicenter Study Group
(Director: Prof. T. Sonoda)

To investigate the clinical efficacy, safety and endocrinology of ICI 118630 (Zoladex®) depot formulation at 3 different dose levels (0.9, 1.8 and 3.6 mg), 90 patients were randomized to receive either one of the 3 doses from April, 1985 to March, 1986 in 28 centers. The depot preparation was injected subcutaneously every 4 weeks 3 times (for up to 12 weeks).

Clinical efficacy was evaluated in terms of tumor response and overall subjective response. In 70 patients eligible for tumor response evaluation, 14 out of 22 (63.6%) in the 0.9 mg

¹⁾大阪大学, ²⁾大阪府立成人病センター, ³⁾奈良県立医科大学, ⁴⁾箕面市立病院, ⁵⁾東京大学, ⁶⁾浜松医科大学, ⁷⁾倉敷成人病センター, ⁸⁾住友病院, ⁹⁾鹿児島大学, ¹⁰⁾和歌山県立医科大学, ¹¹⁾岡山大学, ¹²⁾名古屋第二赤十字病院, ¹³⁾富山医科薬科大学, ¹⁴⁾神戸大学, ¹⁵⁾九州大学, ¹⁶⁾筑波大学, ¹⁷⁾北海道大学, ¹⁸⁾長崎大学, ¹⁹⁾新

潟県立がんセンター, ²⁰⁾山口大学, ²¹⁾関西医科大学, ²²⁾愛媛大学, ²³⁾日本医科大学第一付属病院, ²⁴⁾岡山市立市民病院, ²⁵⁾社会保険徳山中央病院, ²⁶⁾金沢大学, ²⁷⁾東京慈恵会医科大学, ²⁸⁾大阪医科大学: 泌尿器科 ²⁹⁾愛媛大学: 薬理学

group, 11 out of 23 (47.8%) in the 1.8 mg group, and 17 out of 25 (68.0%) in the 3.6 mg group showed clinical improvement, that is, either complete response or partial response. In 72 eligible patients for overall subjective response evaluation, clinical subjective improvement was observed in 75.0, 81.8 and 88.0% of the patients in the 3 groups, respectively. There was no significant difference between the groups.

As for endocrinology, there were 75 eligible patients. Endocrinological effect was observed in 23 out of 25 (92.0%) in the 0.9 mg group, 100% in both 1.8 mg and 3.6 mg groups. There was no significant difference between the groups. Castration was achieved by week 3.5 \pm 1.7 of therapy on average and by week 2 in the earliest case.

There was no significant difference in incidence of side effects between the 3 groups: 5 out of 26 (19.2%) in the 0.9 mg group, 8 out of 29 (27.6%) in the 1.8 mg group, and 2 out of 30 (6.7%) in the 3.6 mg group. Flares presented as an increase in bone pain in 2 and as ureteric obstruction in 2 all in the 1.8 mg group but none in the other 2 dose groups. These flares disappeared on further treatment with Zoladex. These patients showed a clinical response.

The blood level of Zoladex was dose dependent, reaching its peak at week 2 of therapy in all 3 dose groups. There was no evidence of accumulation.

Since these results demonstrate that 3.6 mg produces medical castration earlier, it may well be considered as an optimal dose in men.

Key words: LH-RH analogue, ICI 118630, Zoladex® depot, Prostatic carcinoma, Endocrine therapy

はじめに

前立腺癌治療における Luteinizing hormone-releasing hormone (以下 LH-RH) analogue 製剤の有用性が内外において確認されつつある¹⁻⁷⁾

ICI 118630 depot (Zoladex®) は英国 ICI 社により合成された, LH-RH analogue の徐放型製剤である⁸⁾。本剤の1回皮下投与は、われわれが報告した水溶液製剤の LH-RH analogue 連日皮下投与試験⁹⁾において28日間の連続投与と同等の効果が期待できるものである¹⁰⁾。すでにわれわれは、この Zoladex® depot 剤を少数例の前立腺癌患者に使用し、本剤の徐放効果、ならびにそれに伴う血中 gonadotropin および testosterone の抑制効果が確認でき、さらに臨床効果、安全性を検討した結果、本剤が前立腺癌に対し従来の内分泌療法と同等の効果を有し、副作用が少なく、安全な薬物であることを報告している¹¹⁾。

今回は、多施設共同研究により、前立腺癌患者に対する本剤の第2相臨床試験として、用量別臨床効果、安全性、ならびに内分泌動態を randomized trial により検討したので、その成績を報告する。

対 象

対象は、1985年4月から1986年3月までの1年間に28施設に来院し、病理組織学的に腺癌と診断された前立腺癌症例で、下記に示す症例選択基準を満たした90例である。

1) 臨床病期 B～D のもの。

2) Performance status (以下, P.S.) は厚生省がん研究小山・斎藤班の5段階分類¹⁴⁾を用い, grade 0～3 で、少なくとも3カ月以上の生存が期待されるもの(ただし, grade が4であっても骨転移によるものは可とする)。

3) 客観的測定または評価可能な病巣を有するもの(たとえば骨転移、軟部組織への転移が客観的に証明され、あるいは前立腺被膜内外に腫瘍が拡散しているもの)。

4) 未治療例のもの。

5) 原則として4週間の入院可能なもの。

6) 患者もしくは家族の同意を得たもの。

また、下記に該当するものは対象から除外した。

1) 内分泌療法、化学療法、放射線療法あるいは免疫療法などの治療歴を有するもの。

2) 性腺機能不全症および外科的去勢術を受けたもの。

3) 活動性重複癌を有するもの。

4) 重篤な合併症のあるもの。① 肝・腎・骨髄機能に重篤な障害のあるもの。② Flare により重篤な偶発症(脊髄圧迫、尿管閉塞など)を引き起こす可能性のあるもの。またはその臨床的兆候のあるもの。

5) 主治医が本試験に不適当と判断したもの。

方 法

試験薬剤は、ICI ファーマ株式会社より提供を受けた Zoladex® の 0.9 mg (4週間にわたり、1日平

均溶出量 30 μg), 1.8 mg (同じく 60 μg), 3.6 mg (同じく 120 μg) を含有する depot 剤で, 専用 disposable の注射器に滅菌処理後, 装填されたものを使用した。

薬剤の投与は, 無作為割り付けされた指示書の用量に従い 4 週間ごとに, 腹部皮下に 1 回, 12 週間にわたり計 3 回投与した。

効果判定に影響を与えと考えられる薬物, 理学療法は禁止し, 鎮痛剤, 輸血などの対症療法は, 適宜実施しても良いが, その詳細を記録することとした。

試験中, 副作用や症状悪化などによりやむをえない場合は試験を中止し, その後の詳細を記録することとした。なお, 効果を示した症例については, 12 週以上の継続投与も認めた。

自覚所見 (P.S., 鎮痛剤消費量, 自覚症状) と他覚所見 (腫瘍の計測および ACP, PAP 測定) は depot 剤投与後 4 週間隔で行い, 12 週まで観察した。内分泌効果を判定するための採血は, 4 週まで毎週実施し, その後は 4 週ごとに採血した。また血中濃度の測定も同様に行った。

一般臨床検査は 4 週間隔計 4 回, 血液像 (RBC, WBC, Plt, Hb, Ht) 肝機能 (T-Bil, GOT, GPT, LDH, Al-p), 生化学 (TP, Chol, TG, BUN, Cr), 電解質 (Na, K, Ca, P), 尿 (糖, 蛋白, pH,

沈渣) について検査した。

評価項目

1) 原発巣については, 直腸からの触診により 4 段階評価 (Table 1) を行い, 測定可能な場合はその計測値も記入し, 転移巣については, 部位別に計測・評価した。

2) 内分泌効果については, 血清 LH, FSH, testosterone を外部機関にて RIA 2 抗体法により統一測定し, 評価した。

3) P.S. については, 試験薬投与前後の grade を比較し, ① 改善, ② 不変, ③ 悪化, ④ 0→0 の 4 段階に評価した。

4) 鎮痛剤の使用については, Table 2 に示す分類で評価した。

5) 自覚症状は, 排尿については排尿困難, 頻尿, 残尿感, 排尿痛を, 骨性疼痛では腰痛や下肢痛の程度を, 強い, 弱い, なしの 3 段階で評価した。

6) 血清 ACP, PAP 値は血中ホルモン測定と同機関で, ACP は基質法, PAP は RIA 2 抗体法を用いて測定評価した。

7) Zoladex® の血中濃度は, 英国 ICI 社において RIA 法にて測定された。

8) 副作用については注意深く観察し, その程度

Table 1. 原発巣分類<触診>

0 正常
1 直腸表面からよくわかる不規則な石のような固さのある小さな病巣
2 前立腺内に深く浸潤した石のような固さのある病巣
3 片側の前立腺全体に浸潤がある病巣
4 前立腺全体に広がった病巣

評価基準: ①正常化; gradeが減少し, 「0」になったもの。

②改善; gradeが1段階以上減少したが, 正常にはならなかったもの。

③不変; gradeが不変のまま経過したもの。

④悪化; gradeが1段階以上増加したもの。

Table 2. 鎮痛剤使用状況

程度	鎮痛剤使用状況	評価基準
0	使用せず, または不要	①改善; gradeが1段階以上減少したもの。
1	非麻薬性鎮痛剤を随時使用	②不変; gradeが不変のまま経過したもの。
2	非麻薬性鎮痛剤を常時使用	③悪化; gradeが1段階以上増加したもの。
3	麻薬性鎮痛剤を随時使用	④使用せず; 試験期間中に鎮痛剤を
4	麻薬性鎮痛剤を常時使用	使用しなかったもの。

を、強い、弱い、なしの3段階に評価した。

効果判定

効果判定方法は、すでにわれわれが発表した Zoladex® 連日皮下投与による第2相臨床試験⁹⁾および徐放型 Zoladex® の第1相臨床試験¹¹⁾で用いたものである。

1) 対象病巣の改善度

Table 3 の判定基準により、完全効果 (complete response: CR), 部分効果 (partial response: PR), 不変 (no change: NC), 進行 (progressive disease: PD) の4段階で評価した。

2) 内分泌効果

血中 testosterone 値が去勢域 (1 ng/ml 未満) まで減少したものを内分泌効果ありとした。

3) 自覚症状総合改善度

P.S., 自覚症状および鎮痛剤使用量の評価を総合し、主治医により①なし→なし, ②著明改善, ③中等度改善, ④軽度改善, ⑤不変, ⑥悪化, の6段階に評価した。

4) 安全度

副作用および臨床検査所見の評価を総合し、主治医により次の4段階で評価した。①全く副作用なし, ②一過性の副作用を認めたが治療は継続, ③持続性の副作用を認めたが治療は継続, ④副作用で投与中止。

5) データの解析

試験結果の解析は3群間の背景因子、効果判定では Kruskal-Wallis test, χ^2 -test を、またホルモン値などの計量値については、t-test, 分散分析を用い、必要に応じ Fisher の直接確立法、U-test, および Scheffe の方法を用いた。有意水準は、 $p < 0.05$ とし、計測値は Mean \pm S.D. で表した。

結 果

対象患者

回収された症例は90例である。各評価項目における評価可能症例を Table 4 に示す。

対象病巣改善度では、重複癌などのため対象外例とされたもの4例、薬効判定に影響を及ぼす薬剤併用のため除外とされたもの4例、患者不来院や治療計画が何らかの理由で実施できなかった脱落例5例、病巣評

Table 3. 対象病巣改善度 一効果判定基準

効果判定基準

完全効果 (Complete response : CR)

臨床所見、X線所見、骨スキャンおよび生化学所見上病巣が認められない。

部分効果 (Partial response : PR)

進行の項目に示した腫瘍の増悪が認められず、かつ下記の何れか一つを満たしたものの。

- ・原発巣の分類で一段階以上病巣の縮小がみられたもの。または計測可能な場合は、計測値 (長径×短径) が50%以上縮小したもの。
- ・前立腺の大きさ (長径×短径) が50%以上退縮したもの。
- ・骨形成性病巣がX線または骨スキャン所見上退縮を認めたもの。
- ・骨溶解性病巣がX線所見上萎縮を認めたもの。
- ・骨以外の計測可能転移病巣の計測値 (長径×短径) が50%以上縮小したもの。

上昇したPAPが正常化したもの。

不変 (No change : NC)

進行の項目に示した腫瘍の増悪を認めず、部分効果と認めるには不十分なもの。

進行 (Progressive disease : PD)

以下の何れかに該当するもの。

- ・原発巣の分類で一段階以上原発巣の進行がみられたもの。または計測可能病巣の場合は、計測値 (長径×短径) が25%以上増大したもの。
- ・前立腺の大きさ (長径×短径) が50%以上増大したもの。
- ・X線または骨スキャン所見上、骨転移が新しく出現したもの。
- ・骨以外の計測可能転移病巣の計測値 (長径×短径) が25%以上増大したもの。または、ほかの病巣が増悪、新病巣が出現したもの。

Table 4. 評価可能症例

症例数	対象病巣改善度					内分泌効果	自覚症状 総合改善度	安全度
	対象外	除外	脱落	評価不能	評価可能			
0.9mg	29	1	2	2	22	25	24	26
1.8mg	30	2	1	2	23	23	22	29
3.6mg	31	1	1	1	25	27	26	30
計	90	4	4	5	70	75	72	85

Table 5. 対象症例の背景因子

		0.9mg群(n=22)	1.8mg群(n=23)	3.6mg群(n=25)	
年齢	70歳未満	5	3	9	} NS
	70～79	12	16	10	
	80～	5	4	6	
	平均年齢	74.1±7.7	74.6±6.6	71.7±10.6	
合併症	なし	16	18	12	} NS
	あり	6	5	13	
stage	B	7	4	2	} NS
	C	6	4	11	
	D	9	15	12	
grade	well	10	5	5	} NS
	moderate	8	13	16	
	poor	4	5	4	
血清ホルモン値	LH mIU/mL	35.2±23.9	37.5±26.3	56.5±92.4	NS
	FSH mIU/mL	21.0±14.1	19.8±9.9	31.4±40.8	NS
	testosterone ng/mL	6.02±2.49	5.67±3.24	5.33±2.91	NS
血清酸	ACP KAU	29.3±52.2	28.0±63.7	7.2±11.0	NS
フォスファターゼ値	PAP ng/mL	63.2±126.4	66.9±159.1	63.4±219.9	NS

Mean±S.D.

価のための検査不十分で評価不能となった7例の計20例が判定不採用とされた。その他、内分泌効果では90例中15例が、自覚症状総合改善度では18例、安全度では5例において判定が種々の理由により不採用となった。

対象病巣改善度評価可能症例70例の患者背景因子を、Table 5 に示す。

年齢、合併症、stage、grade、血清ホルモン値(LH、FSH、testosterone)、血清酸フォスファターゼ値(ACP、PAP)について各投与量別に患者均一性を検討した。その結果、いずれの項目も3群間に有意な差は認めなかった。70例の年齢は平均で73.4歳、合併症は24例にみられ、既往歴を有するものは35例で、内6例に癌の既往を認めた。

転移を有するものは、70例中36例(51.4%)で、骨35例、肺3例、リンパ節が6例である。

投与前ホルモン値は、LH、FSH 値ともに0.9mg投与例(以下、0.9mg群)と1.8mg投与例(以下、1.8mg群)に比し、3.6mg投与例(以下、3.6mg群)ではやや高値を示すものの、3群間に有意差はない。

投与前 ACP、PAP 値についても、3群間に有意差を認めなかった。

対象病巣改善度

対象病巣改善度を Table 6 に示す。評価可能症例70例中 CR 8例、11.4%、PR 34例、48.6%の計42例、60.0%に objective response が得られた。投与量別では0.9mg群で22例中14例、63.6%、1.8mg

Table 6. 対象病巣改善度

	評価例数	CR	PR	NC	PD	改善率	
						CR+PR	CR+PR+NC
0.9 mg	22	3	11	5	3	63.6%	86.4%
1.8 mg	23	2	9	8	4	47.8%	82.6%
3.6 mg	25	3	14	5	3	68.0%	88.0%
計	70	8	34	18	10	60.0%	85.7%

} NS

群で23例中11例, 47.8%, 3.6 mg 群で25例中17例, 68.0%の改善率を示し, 3群間に有意差はみられなかった. また, NCを含めると改善度は全体で85.7%であった. さらに病巣部位別の効果をみると, 原発巣では触診による判定で原発巣の正常化を認めたものは0.9 mg 群22例中5例, 22.7%, 1.8 mg 群23例中3例, 13.0%, 3.6 mg 群25例中5例, 20.0%で, 改善率は各々54.5%, 43.5%, 52.0%で投与量による有意差は認めなかった. 原発巣の悪化は0.9 mg 群で1例にみられたのみであった. また, 超音波断層撮影あるいはCTによる2方向計測値から評価されたものは70例中46例あるが, 50%以上の縮小を認めたものは0.9 mg 群にはなく, 1.8 mg 群の14例中1例, 7.1%, 3.6 mg 群の20例中6例, 30.0%の計7例, 15.2%である. 各用量毎における平均縮小率は0.9 mg 群で23.5%, 1.8 mg 群は24.2%, 3.6 mg 群は30.9%であった. なお, 25%以上の増殖は1例もみられていない (Table 7).

転移巣別改善度は Table 8 に示す. リンパ節および肺においては, 悪化例はなく, 各々6例中4例, 66.7%, 3例中2例, 66.7%のPRが得られている. 一方骨においては35例中2例, 5.7%の改善度であった. いずれにおいても, 投与量による有意差は認められなかった.

Stage 別, grade 別による効果を Table 9, 10 に示す. stage 別でみると, stage B では, 13例中9例, 69.2%に, stage C で21例中13例, 61.9%に, stage D では36例中20例, 55.6%に改善が認められた. stage 別, 投与量別に有意差はなかった. grade 別では, 高分化癌, 中分化癌, 低分化癌各々80.0%, 51.4%, 53.8%の改善率であり, 分化度の高い方が改善率も高かったが改善率による検討では grade 別に有意差はなく, また投与量別による有意差は認められなかった.

内分泌効果

内分泌効果評価可能例75例中, 血清 testosterone

Table 7. 原発巣に対する効果

①触診による判定 (70例)

	評価例数	正常化	改善	不変	悪化	改善率
0.9 mg	22	5	7	9	1	54.5%
1.8 mg	23	3	7	13	0	43.5%
3.6 mg	25	5	8	12	0	52.0%
計	70	13	22	34	1	50.0%

} NS

②計測による評価 (46例)

	評価例数	-50%以上	-50%~-25%	-25%~-+25%	+25%以上	50%以上の縮小例	
						0%	縮小率
0.9 mg	12	0	8	4	0	0%	23.5±16.3%
1.8 mg	14	1	8	5	0	7.1%	24.2±22.8%
3.6 mg	20	6	4	10	0	30.0%	30.9±23.7%
計	46	7	20	19	0	15.2%	26.9±21.6%

Mean±S.D.

Table 8. 転移巣別改善度

転移巣	評価例数	CR	PR	NC	PD	改善率	
						CR+PR	CR+PR+NC
リンパ節	0.9 mg	1	0	1	0	100%	100%
	1.8 mg	3	0	2	1	66.7%	100%
	3.6 mg	2	0	1	1	50.0%	100%
	計	6	0	4	2	66.7%	100%
肺	0.9 mg	2	0	2	0	100%	100%
	1.8 mg	1	0	0	1	0%	100%
	3.6 mg	0	0	0	0	—	—
	計	3	0	2	1	66.7%	100%
骨	0.9 mg	9	0	0	7	0%	77.8%
	1.8 mg	16	0	1	11	6.3%	75.0%
	3.6 mg	10	0	1	6	10.0%	70.0%
	計	35	0	2	24	5.7%	74.3%

Table 9. 臨床病期別対象病巣改善度

stage	評価例数	CR	PR	NC	PD	改善率	
						CR+PR	CR+PR+NC
B	13	5	4	3	1	69.2%	92.3%
C	21	3	10	7	1	61.9%	95.2%
D	36	0	20	8	8	55.6%	77.8%
計	70	8	34	18	10	60.0%	85.7%

Table 10. 分化度別対象病巣改善度

分化度	評価例数	CR	PR	NC	PD	改善率	
						CR+PR	CR+PR+NC
well	20	6	10	3	1	80.0%	95.0%
moderate	37	2	17	13	5	51.4%	86.5%
poor	13	0	7	2	4	53.8%	69.2%
計	70	8	34	18	10	60.0%	85.7%

値が去勢域 (1 ng/ml 未満) に達したものは73例, 97.3%であり, 12週間を通じて去勢域に達しなかった症例は 0.9 mg 群の2例のみである。3群間に有意差は認めなかった (Table 11)。また testosterone 値の去勢域到達時期をみると, 早いものでは2週で去勢域に到達している。平均去勢域到達時期は, 0.9 mg

群で 4.4 ± 2.4 週, 1.8 mg 群 3.1 ± 1.0 週, 3.6 mg 群 3.1 ± 1.2 週であり, 75例平均で 3.5 ± 1.7 週であった。

各用量毎の血清 LH, FSH, testosterone 値のホルモン推移を Fig. 1 に示す。LH において 0.9 mg 群では投与後1週でやや上昇を示すが, 以後漸次減少し, 1.8 mg, 3.6 mg 群は共に投与後1週, 2週と下降を示し, 3週以後は3群共にほぼ安定した低下を持続した。FSH も LH にほぼ類似した推移を示した。testosterone は投与後1週で3群共に一過性の上昇を認めたが, その後急激に有意な下降を示し, 3.6 mg 群が約21日目, 1.8 mg 群が26日目 1 ng/ml 以下となり, 以後ほぼ安定であった。0.9 mg 群もほぼ同様に推移したものの 1 ng/ml 以下への低下は8週目であった。

Table 11. 内分泌効果

	評価例数	有り	無し	有効率
0.9 mg	25	23	2	92.0%
1.8 mg	23	23	0	100.0%
3.6 mg	27	27	0	100.0%
計	75	73	2	97.3%

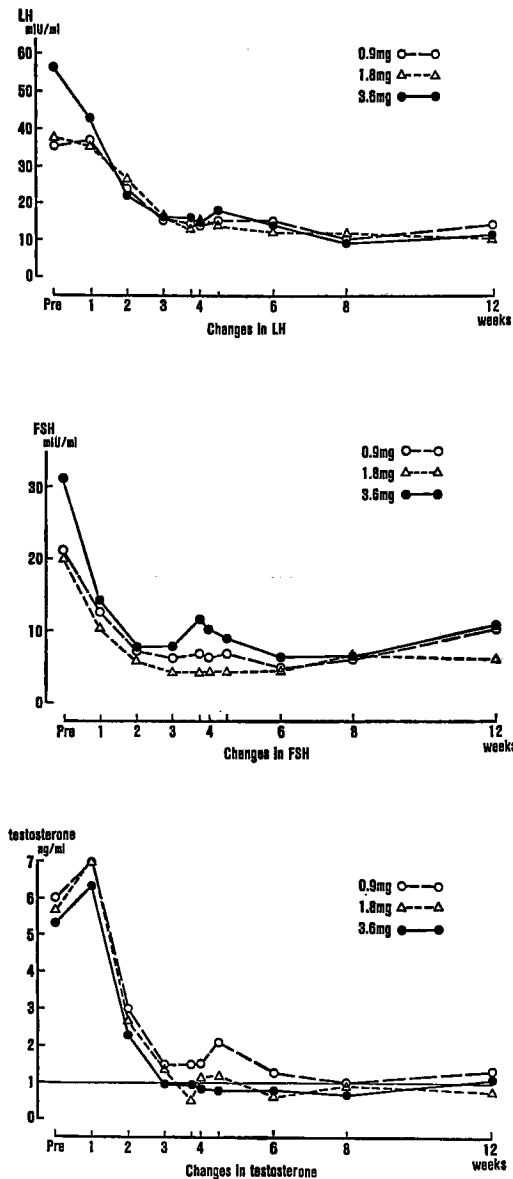


Fig. 1. 血清 LH, FSH, テストステロン値の推移

なお、3群間の各ホルモン推移に有意な差は認められなかった。

自覚症状総合改善度

P.S., 鎮痛剤使用状況および排尿や疼痛などの症状に対する評価を総合判定した自覚症状総合改善度を Table 12 に示す。投与前より症状を認める71例中58例, 81.7%に軽度以上の改善が認められ, 悪化例は認めなかった。用量別では 0.9 mg 群24例中18例, 75.0%, 1.8 mg 群22例中18例, 81.8%, 3.6 mg 群25例中22例, 88.0%に改善が認められたが, 3群間に有意差はなかった。各評価項目別に投与前後の推移を検討した結果を Table 13~16 に示す。

1) P.S.: 投与前日常の活動に制限を受けていたものは, 0.9 mg 群15例, 1.8 mg 群14例, 3.6 mg 群17例, 計46例で, その内改善をみたものは各々6例, 40.0%, 5例, 35.7%, 7例, 41.2%の計18例, 39.1%で, 3群間に有意差はなかった。また, 悪化を示したものは各群共にみられなかった (Table 13)。

2) 鎮痛剤使用状況: 試験前より鎮痛剤が使用されていたものは, 各群合わせて9例で, その内8例, 88.9%が早期に改善を認めた。また, 3群間に有意な差は認めなかった (Table 14)。

3) 排尿に関する症状: 尿道カテーテル非留置例の排尿症状における効果を Table 15 に示す。排尿困難は 0.9 mg 群12例, 1.8 mg 群16例, 3.6 mg 群15例, 計43例に認め, 各々8例, 11例, 14例の計33例, 76.7%に症状の消失または改善が認められている。同様に残尿感では, 各々10例, 12例, 12例の計34例に認め, それぞれ6例, 9例, 11例の計26例, 76.5%に, また頻尿は 0.9 mg 群17例中11例, 1.8 mg 群16例中12例, 3.6 mg 群18例中13例の計51例中36例, 70.6%に消失または改善が認められた。

排尿痛は 0.9 mg 群4例, 1.8 mg 群5例, 3.6 mg 群5例の計14例に認められ, 全例に症状の軽減, 消失が認められた。なお, いずれの項目についても3群間に有意な差は認めなかった。

その他, 試験前または途中で尿道カテーテル留置を

Table 12. 自覚症状総合改善度

	評価例数	改善			不変	悪化	0→0	軽度以上 改善率
		著明	中等度	軽度				
0.9 mg	24	9	5	4	6	0	0	75.0%
1.8 mg	22	7	7	4	4	0	0	81.8%
3.6 mg	26	10	8	4	3	0	1	88.0%
計	72	26	20	12	13	0	1	81.7%

Table 13. Performance status

	評価例数	改善	不変	悪化	0→0	改善率
0.9 mg	24	6	9	0	9	40.0%
1.8 mg	22	5	9	0	8	35.7%
3.6 mg	26	7	10	0	9	41.2%
計	72	18	28	0	26	39.1%

} N S

行われていたものが0.9 mg 群5例, 1.8 mg 群2例, 3.6 mg 群7例の計14例にみられている。うち10例, 71.4%が本剤投与後抜去され, 自排尿が可能となっている。

4) 骨性疼痛に対する効果: 腰痛は0.9 mg 群2例

Table 14. 鎮痛剤使用状況

	評価例数	改善	不変	悪化	0→0	改善率
0.9 mg	24	2	0	0	22	100%
1.8 mg	22	2	1	0	19	66.7%
3.6 mg	26	4	0	0	22	100%
計	72	8	1	0	63	88.9%

} N S

中全例, 1.8 mg 群9例中5例, 3.6 mg 群9例中6例の計20例中13例, 65.0%に改善がみられ, また下肢痛では0.9 mg 群3例中全例, 1.8 mg 群6例中3例, 3.6 mg 群4例中全例の計13例中10例, 76.9%に改善を認めた。投与量による有意差は認められなかった (Table

Table 15. 排尿に関する症状

		評価例数	改善	不変	悪化	0→0	改善率	
排尿困難	0.9mg	19	8	4	0	7	66.7%	} N S
	1.8mg	20	11	5	0	4	68.8%	
	3.6mg	19	14	1	0	4	93.3%	
	計	58	33	10	0	15	76.7%	
残尿感	0.9mg	19	6	4	0	9	60.0%	} N S
	1.8mg	20	9	3	0	8	75.0%	
	3.6mg	19	11	1	0	7	91.7%	
	計	58	26	8	0	24	76.5%	
頻尿	0.9mg	19	11	5	1	2	64.7%	} N S
	1.8mg	20	12	4	0	4	75.0%	
	3.6mg	19	13	5	0	1	72.2%	
	計	58	36	14	1	7	70.6%	
排尿痛	0.9mg	19	4	0	0	15	100%	} N S
	1.8mg	20	5	0	0	15	100%	
	3.6mg	19	5	0	0	14	100%	
	計	58	14	0	0	44	100%	

} N S

} N S

} N S

} N S

Table 16. 骨性疼痛に対する効果

		評価例数	改善	不変	悪化	0→0	改善率	
腰痛	0.9 mg	24	2	0	0	22	100%	} N S
	1.8 mg	22	5	4	0	13	55.6%	
	3.6 mg	26	6	3	0	17	66.7%	
	計	72	13	7	0	52	65.0%	
下肢痛	0.9 mg	24	3	0	0	21	100%	} N S
	1.8 mg	22	3	3	0	16	50.0%	
	3.6 mg	26	4	0	0	22	100%	
	計	72	10	3	0	59	76.9%	

} N S

} N S

16).

ACP, PAP 値の推移

ACP, PAP の平均値の推移を Fig. 2 に示す. PAP 値 (正常値 ≤ 3 ng/ml) は, 1.8 mg 群では投与前 66.9 \pm 159.1 ng/ml が, 投与4週で 72.4 \pm 185.4 ng/ml と軽度の上昇を示すが, その後, 8週で 5.0 \pm 12.3 ng/ml と有意に下降を示し, 12週時も 5.4 \pm 9.9 ng/ml と安定であった.

0.9 mg 群と 3.6 mg 群はほぼ同様な推移を示し, 投与前値が各々 63.2 \pm 126.4 ng/ml, 63.4 \pm 219.9 ng/ml

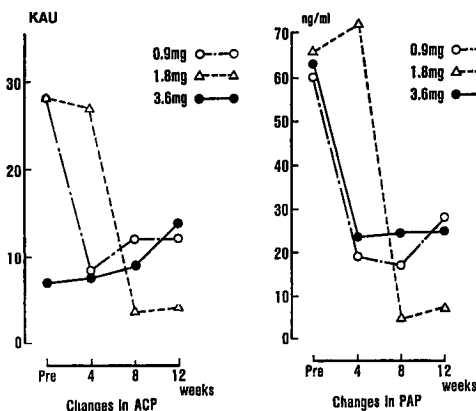


Fig. 2. 血清酸フォスファターゼ値の推移

ml が, 投与4週で 19.8 \pm 36.9 ng/ml, 23.5 \pm 52.7 ng/ml と下降し, 8週, 12週とほぼ安定な推移を示した. また, 3群間に有意差は認められなかった.

ACP 値 (正常値 ≤ 4 KAU) の 0.9 mg 群, 1.8 mg 群における推移は, ほぼ前述の PAP 値と同様であったが, 3.6 mg 群は投与前 7.2 \pm 11.0 KAU が, 4週後~7.4 \pm 10.0 KAU, 8週後 9.6 \pm 18.1 KAU, 12週後 14.5 \pm 37.9 KAU と上昇の傾向であったが, いずれも有意差はなかった. また3群間に有意な差は認められなかった.

なお, 本剤投与前の PAP 値について正常上限値の2倍すなわち 6 ng/ml より高値を示していた症例が正常化したものは 0.9 mg 群22例中5例, 1.8 mg 23例中8例, 3.6 mg 群25例中5例, 計70例中18例, 25.7%となっている.

18例の近接効果は CR が3例, PR 12例, PD 3例であり, PR 12例中3例が対象病巣不変なるも PAP 値がそれぞれ 7.9 ng/ml, 14.4 ng/ml, 512.6 ng/ml から正常化したことで PR と判定されている.

安全度

副作用は Table 17 に示すが, 85例中15例, 17.6% に認められた. 0.9 mg 群では26例中5例, 19.2% に呼吸困難や GOT・GPT の上昇, 発汗, 手足の浮腫, LDH の上昇, 前胸部痛の計6件がみられ, 1.8

Table 17. 副作用

		症 状	発生時期
0.9 mg 群	5/26例 19.2%	呼吸困難	4~6日目
		GOT・GPTの上昇	6日目
		発汗、手足の浮腫	8週(2日間)
		LDH上昇	8週目
		前胸部痛	4~6日目
1.8 mg 群	8/29例 27.6%	不整脈	6~8週目
		GOT・GPTの上昇	4~12週目
		発熱	1~2日目
		注射部位発赤	第1回目投与時
		発汗、顔面紅潮	1日目~
		flare(骨性疼痛)	2~3日目
		" (")	1~2週目
		" (尿閉)	5日目~4週
		" (腎機能低下)	4~8週
3.6 mg 群	2/30例 6.7%	高脂血症	4週目
		注射部位発赤・圧痛	第1回目投与時~1週
		注射部位皮下出血	4~5週

mg 群では29例中8例, 27.6%に不整脈, GOT・GPTの上昇, 発熱, 発赤, 発汗, 顔面紅潮が各々1件, flareが4件の計10件みられた。flareと判定された4例中2例は, 骨性疼痛の増強が投与後2日目~2週目にかけて発現し, 尿閉1例は投与後5日目~4週にみられた。また, 残り1例は, 投与前よりみられた両側水腎症が4週まで一過性に悪化したものである。3.6 mg 群では30例中2例, 6.7%に高脂血症, 注射部位発赤・圧痛および注射による器械的皮下出血が各1件の計4件がみられた。

一般臨床検査成績

安全度不採用となった5例を除く85例で検討した。12週間の試験終了後, 異常検査値がみられたものをTable 18に示す。本剤による影響であり, かつ臨床的に問題であると考えられるものはGPTおよびGOTのみである。Fig. 3に全例におけるGPTの変動を示したが一過性に軽度上昇する症例が散見される。

Zoladex® 血中濃度

Zoladex® 血中濃度の推移をFig. 4に示す。第1回目 depot 投与後, 用量依存的にZoladex® は検出され, 投与後2週で3群ともに最高値を示した後, 漸次減少し0.9 mg 群は投与後3週で, 1.8 mg 群は4週で検出限界 (0.14 ng/ml) 以下となった。しかし, 3.6 mg 群は投与後4週時点においてもまだ検出されている。第2回目 depot 投与後もほぼ同様の推移を示し, 0.9 mg 群は投与後8週時点で検出不能となっ

たが, 1.8 mg 群, 3.6 mg 群は検出された。また第3回目 depot 投与後では, やはり3.6 mg 群のみが投与後12週時点においても検出されている。

この3群間におけるZoladex® 血中濃度推移を分散分析により検定した結果は, 0.9 mg 群と3.6 mg 群の間で, 投与後12週目以外常に有意差が認められた。

考 察

最近, 前立腺癌に対する新しい内分泌療法としてLH-RH analogueの臨床応用が注目されており, すでに国内においても, 連日投与の水溶液製剤^{4,6)}, 鼻腔内噴霧による製剤⁹⁾, そして nonbiodegradableな徐放型 depot 製剤の臨床報告¹²⁾がされている。われわれもLH-RH analogue ICI 118630 水溶液製剤による第1相臨床試験¹³⁾および第2相臨床試験を実施し, 安全かつ従来の内分泌療法とほぼ同等の成績が得られたことを報告したが⁹⁾, この水溶液製剤は連日の皮下投与を必要とし, 実際の治療法とはいえず, 新しい製剤の開発が望まれていた。Zoladex® depot 製剤は, このLH-RH analogueのbiodegradableな徐放型製剤で, 1回の投与で約4週間にわたりその作用が持続するとされている^{8,10)}。前回われわれは, この depot 製剤を用い少数例の前立腺癌患者を対象とした臨床試験を実施し, 本剤は前立腺癌に対し, 副作用が少なく, 臨床有用性が高い薬剤であることを報告した¹¹⁾。そこで今回は, Zoladex® depot 製剤の臨床至適用量の検討を目的として第2相臨床試験を,

Table 18. 臨床検査値の変動

		0.9 mg	1.8 mg	3.6 mg	発現率 (%)
血液像	RBC (19)	—	(22) 378-284	(22) 352-303	3.2 (2/63)
	Hb (19)	—	(22) 11.6-8.8	(22) 12.2-10.6	3.2 (2/63)
	Pt (19)	—	(20) —	(21) 17.4-12.0	1.7 (1/60)
	Ht (19)	—	(22) 42.8-34.0	40.8-35.9 (22) 43.3-37.5	37.2-33.0 6.3 (4/63)
電解質	K (19)	3.9-3.5	(23) —	(22) —	1.6 (1/64)
	GOT (19)	26-42	(22) 26.4-44.4	36-70 (22) 26.0-51.4	6.3 (4/63)
	GPT (20)	—	(22) 24.0-78.4	28-42 (22) 21.0-41.5	15-61 9.4 (6/64)
	Al-ph (20)	—	(22) 172-220	(22) 175-232	186-306 6.3 (4/64)
	LDH (20)	—	(22) 390-537	(21) —	204-340 1.6 (1/63)
生化学	TG (14)	134-256	97-203 (9) —	(12) —	5.7 (2/35)
	BUN (20)	—	(23) 21-34	14-28 (22) 21.0-34.6	4.6 (3/65)
	T-choI (18)	192-261	(15) —	(19) —	1.9 (1/52)

(): 症例数

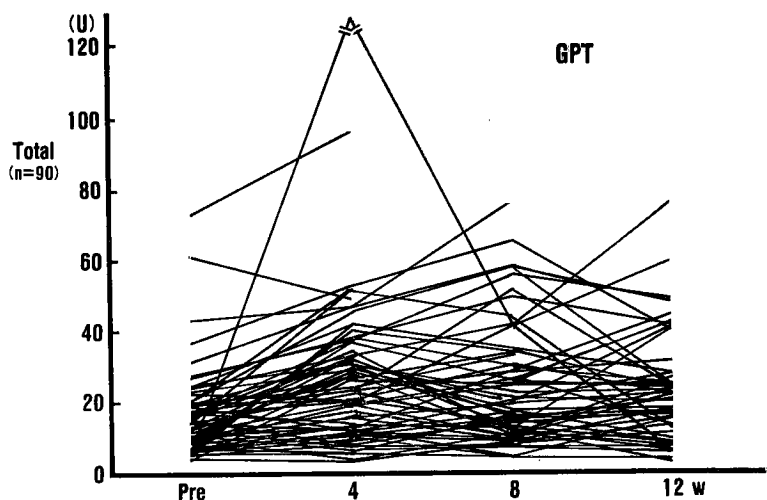


Fig. 3. 血清 GPT 値の変動

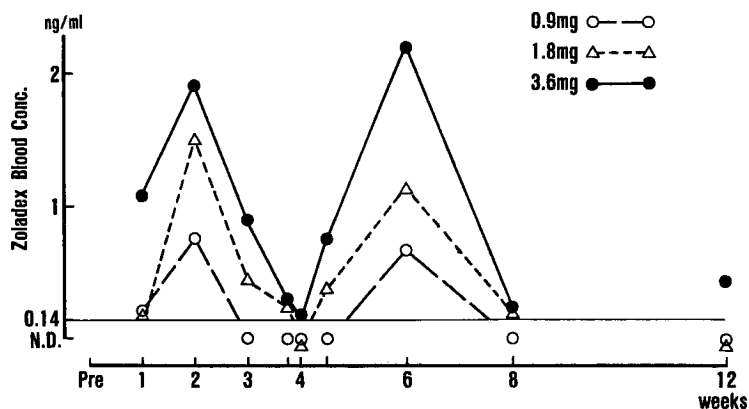


Fig. 4. Zoladex® 血中濃度

第3者による無作為割り付けの封筒法で randomized study を実施した。

対象病巣改善度は 0.9 mg 群 63.6%, 1.8 mg 群 47.8%, 3.6 mg 群 68.0% で評価可能症例の 70 例全例では 60.0% (CR 8 例 + PR 34 例) となり, NC (18 例) を加えた response rate では 85.7% となった。病巣部位別にみると, 原発巣では触診で 50% が改善され, 48.6% が不変, 悪化は 0.9 mg 群の 1 例のみであった。さらに 2 方向測定もなされている 46 例の結果でみると, 50% 以上の縮小がみられた症例は 7 例, 15.2% でうち 6 例が 3.6 mg 群である。25% 以上, 50% 未満の縮小, いわゆる minor response を示した症例は 20 例, 43.5%。response が 25% 未満であったものは 19 例, 41.3% で, 触診不変の 48.6% (34/70) とは

ほぼ同じ結果となっている。次に転移巣に対する効果は, リンパ節と内臓では各々 66.7% と良好な改善度であったが, 骨転移では 5.7% と低く, NC が 68.6%, PD は 25.7% と不良でこれまでの Zoladex® の臨床試験と同じ傾向であった。

内分泌効果では評価可能 75 例中 0.9 mg 群の 2 例においてのみ去勢効果が得られなかった。この 2 例は LH の減少に伴い, testosterone も反応し下降を示したが, 去勢域にまでは到達しなかったもので, 臨床効果も認められなかった。残り 73 例の投与後の血中ホルモン値の推移は, 従来報告されているものと同様の変動を示し, LH, FSH の下降に続き, testosterone の抑制が起こり, 2~4 週で去勢域にまで減少した。

P.S., 鎮痛剤使用状況, 排尿や疼痛などに関する自

覚症状総合改善度では、71例中58例、81.7%の改善度が得られ、前回報告した ICI 118630 水溶液製剤による臨床試験成績⁹⁾の73.9%と同等またはそれ以上の成績となっている。

副作用は発熱、呼吸困難、前胸部痛、不整脈、手足の浮腫、顔面紅潮、LDH 上昇、高脂血症、注射部位皮下出血、圧痛が各1件、1.2%に、GOT・GPT 上昇、注射部位発赤、発汗が各2件、2.4%に、flare が4件、4.7%にみられ85例中15例、17.6%に20件発生したことになる。このうち高脂血症と顔面紅潮の2例のみが試験終了時まで持続したが、他はいずれも一過性であり、かつその程度も軽微で試験が中止された症例はない。本剤特有の副作用とされている flare は1.8 mg 群の4例、4.7%において骨性疼痛の増強(2例)と尿路通過障害(2例)として認められた。flare は LH-RH analogue 治療のごく初期の血中テストステロンの一過性上昇により、前立腺癌に促進的に作用し、症状が一時的に増悪する現象とされており、主として排尿障害および骨痛の増悪として発現し、その頻度は約10%とされている¹⁵⁾。われわれの Zoladex® を用いた臨床試験においては、水溶液製剤の連日投与で33例中1例、3.0%に depot 第1相臨床試験の12例では1例もみられず、本研究では4.7%の頻度であった。また今回 flare とされた4例の血中テストステロン値の推移をみると、3例ですでにテストステロン値の低下がみられているにもかかわらず、それ以後に症状が発現し、その後改善消失している。また残りの1例では骨性疼痛が投与後2～3日目に出現してすぐ消失しているが、1週後のテストステロン値は投与前値(9.95 ng/ml)よりまだ高値(11.5 ng/ml)を示しており、血中テストステロン値の変動と flare との明らかな関係はみられなかった。この flare を抑える目的で LH-RH analogue 投与に先行して、女性ホルモンなどを併用した試み¹⁶⁾もあるが、testosterone の完全な抑制にまでは至らなかったとしており、今後の検討課題であると考えられる。

Zoladex® depot 剤の臨床至適用量については、臨床効果(自覚・他覚所見)、内分泌効果、安全度のいずれの評価も0.9 mg 群、1.8 mg 群、3.6 mg 群の3群間に統計上の有意差は認めなかった。しかし内分泌効果上、0.9 mg 群は去勢域到達が4.4週平均と1.8 mg 群、3.6 mg 群の3.1週平均に対し遅く、また2例において去勢効果がみられず、0.9 mg は臨床至適用量としては不十分なものと思われた。さらに4週時における0.9 mg 群、1.8 mg 群、3.6 mg 群の累積去勢率はそれぞれ72.0%、91.3%、96.3%と用量依存性が

みられている。次に対象病巣改善度では PR 以上の改善率でみると1.8 mg 群23例中11例47.8%に対し、3.6 mg 群25例中17例68.0%と、3.6 mg 群が勝り、また自覚症状に対する効果においても0.9 mg 群75.0%、1.8 mg 群81.8%、3.6 mg 群88.0%とやはり用量依存性がみられ、一方安全度においては用量依存性がまったくみられず、これらの結果から3.6 mg が臨床至適用量になり得るものと思われた。Zoladex® 血中濃度は3群共に投与後2週目でピークを、4週で消退を認め、すでに実施した depot 第1相臨床試験と同様の結果であった。

お わ り に

前立腺癌患者90例に対し、ICI 118630 (Zoladex®) depot 製剤(0.9 mg、1.8 mg、3.6 mg)を4週ごとに3回、12週にわたって皮下投与し、用量別に臨床効果、安全性および内分泌動態への影響について検討した。

臨床効果においては、対象病巣改善度評価可能症例70例において、0.9 mg 群22例中14例63.6%、1.8 mg 群23例中11例47.8%、3.6 mg 群25例中17例68.0%の改善度が見られ、自覚症状総合改善度も同様に72例中、各々75.0%、81.8%、88.0%の改善がみられたが、3群間に有意差はみられなかった。

内分泌効果は、評価可能症例75例中内分泌効果ありと認められたものは0.9 mg 群25例中23例、92.0%で、1.8 mg 群、3.6 mg 群は各々全例に効果がみられたが、3群間に有意差はみられなかった。また、Zoladex® depot 剤投与による去勢効果は、早くて2週でみられ、全例平均去勢到達時期は3.5±1.7週であった。

副作用は0.9 mg 群26例中5例、19.2%、1.8 mg 群29例中8例、27.6%、3.6 mg 群30例中2例、6.7%に認められたが、3群間に有意差はみられなかった。このうち flare は骨性疼痛増強として2例、尿路通過障害として2例の計4例が1.8 mg 群中にみられたが、0.9 mg 群、3.6 mg 群にはみられず、治療の継続により flare は改善・消失し、臨床効果も得られた。

Zoladex® の血中濃度は、用量依存性のある推移を示し、0.9 mg 群、1.8 mg 群、3.6 mg 群共に投与2週時にピークを示し、本剤の蓄積は認められなかった。

臨床至適用量に関しては、早期に去勢効果が得られることから3.6 mg 投与が望ましいと考えられた。

なお、本研究の一部は厚生省がん研究(課題番号62-40)、および文部省がん特別研究Ⅰの補助を受けた。

文 献

- 1) Faure N, Labrie F, Lemay A, Belanger A, Gourdeau Y, Laroche B and Robert G. Inhibition of serum androgen levels by chronic intranasal and subcutaneous administration of a potent luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) agonist in adult men. *Fertil Steril* 37: 416-424, 1982
- 2) Waxman JH, Wass JAH, Hendry WF, Whitfield HN, Bary P, Besser GM, Malpas JS and Oliver RTD: Treatment of advanced prostatic cancer with Buserelin, an analogue of gonadotrophin releasing hormone. *Br J Urol* 55: 737-742, 1983
- 3) 布施英樹, 座間秀一, 秋元 晋, 島崎 淳, 村上信乃, 五十嵐辰男: LH-RH analog による前立腺癌の治療, 泌尿紀要 32: 1113-1119, 1986
- 4) 山中英寿, 牧野武雄, 熊坂文成, 志田圭三: 前立腺癌に対する (D-Leu⁶)-des-Gly-NH₂¹⁰-LH RH ethylamide (Leuprolide) の臨床効果. 泌尿紀要 30: 545-560, 1984
- 5) 今井強一, 熊坂文成, 小林幹男, 鈴木孝憲, 高橋修, 山中英寿: 前立腺癌に対する (D-Leu⁶)-des-Gly-NH₂¹⁰-LH RH ethylamide (Leuprolide) の臨床効果—とくに少量投与時における血中ホルモンに対する影響—. 泌尿紀要 31: 2302-2306, 1985
- 6) Ahmed SR, Brooman PJC, Shalet SM, Howell A and Blacklock NJ: Treatment of advanced prostatic cancer with LHRH analogue ICI 118630: Clinical response and hormonal mechanisms. *Lancet* Aug 20: 415-418, 1983
- 7) Walker KJ, Nicholson RI, Turkes AO, Turkes A and Griffiths K: Therapeutic potential of the LHRH agonist, ICI 118630, in the treatment of advanced prostatic carcinoma, *Lancet* Aug 20: 413-415, 1983
- 8) Furr BJA and Hutchinson FG: Biodegradable sustained release formulation of the LH-RH analogue "Zoladex" for the treatment of hormone-responsive tumors. *EORTC Genitourinary of hormone-responsive tumors. EORTC Genitourinary Group Monograph* 2, Part A: Therapeutic Principles in Metastatic Prostatic Cancer, pp143-153, Alan R. Liss, Inc., 1985
- 9) 宇佐美道之, 古武敏彦, 松田 稔, 岡島英五郎, 長船匡男, 阿曾佳郎, 石神襄次, 板谷宏彬, 大井好忠, 大川順正, 大森弘之, 小幡浩司, 新谷浩, 竹内正文, 宮崎 重, 園田孝夫: LH-RH analogue ICI 118630 連日皮下投与による前立腺癌内分泌療法. 泌尿紀要 32: 1475-1488, 1986
- 10) Walker KJ, Turkes AO, Turkes A, Zwink R, Beacock C, Buck AC, Peeling WB and Griffiths K: Treatment of patients with advanced cancer of the prostate using a slow-release (Depot) formulation of the LHRH agonist ICI 118630 (Zoladex®). *J Endocr* 103: R1-R4, 1984
- 11) 宇佐美道之, 古武敏彦, 松田 稔, 岡島英五郎, 長船匡男, 園田孝夫: 前立腺癌に対する徐放型 LH-RH analogue, ICI 118630 (Zoladex®) の臨床効果. 泌尿紀要 33: 141-150, 1987
- 12) 山中英寿, 中井克幸, 湯浅久子, 志田圭三, 吉田勝, 浅野雅春, 嘉悦 勲, 白石 明, 若林克巳: LH-RH agonist-polymer composites による前立腺癌治療. 日本癌治学会誌 18: 1532, 1983
- 13) 宇佐美道之, 古武敏彦, 園田孝夫: LH-RH agonist, ICI 118630 による第1相臨床試験. 泌尿紀要 32: 493-501, 1986
- 14) 小山善之, 斎藤達雄: がん化学療法臨床効果判定基準: 厚生省がん研究助成金による研究班報告 (昭和52, 53, 54年度), 1980
- 15) New Prostate Cancer Drugs: Few CVA effects? *Medical News Column, JAMA* 250: 2097, 1983
- 16) Barry SS and Joseph AS: DES lead-in to use of luteinizing hormone releasing hormone analogs in treatment of metastatic carcinoma of prostate. *Urology* 25: 350-353, 1985

(1987年8月3日迅速掲載受付)